

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Skudexa 75 mg/25 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää: 75 mg tramadolihydrokloridia ja 25 mg deksketoprofeenia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 33,07 mg kroskarmelloosinatriumia ja 1,83 mg natriumstearyyilifumaraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Skudexa: lähes valkoinen tai hiukan kellertävä, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre ja toiselle puolelle on kaiverrettu "M". Kalvopäällysteisen tabletin pituus on noin 14 mm ja leveys noin 6 mm.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean akuutin kivun oireenmukainen lyhytaikainen hoito aikuisilla, joiden kivun katsotaan edellyttävän hoitoa tramadolien ja deksketoprofeenin yhdistelmällä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi kalvopäällysteinen tabletti (joka vastaa 75 mg tramadolihydrokloridia ja 25 mg deksketoprofeenia). Tarvittaessa voidaan ottaa lisäannoksia, mutta annosvälin on oltava vähintään 8 tuntia. Kokonaisvuorokausiannos saa olla korkeintaan kolme kalvopäällysteistä tablettia vuorokaudessa (mikä vastaa 225 mg tramadolihydrokloridia ja 75 mg deksketoprofeenia).

Skudexa on tarkoitettu ainoastaan lyhytaikaiseen käyttöön ja hoidon täytyy rajoittua ainoastaan oireiseen ajanjaksoon eikä se saa missään tapauksessa ylittää 5 vuorokautta. Kivun voimakkuuden ja potilaan hoitovasteen mukaan on harkittava siirtymistä kivunlievityksessä yhden lääkeaineen käyttöön.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä oireiden hallintaan pienintä mahdollista annosten määrää mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäille potilaille suositeltu aloitusannos on yksi kalvopäällysteinen tabletti; tarvittaessa voidaan ottaa lisäannoksia, mutta annosvälin on oltava vähintään 8 tuntia ja kokonaisvuorokausiannos saa olla korkeintaan 2 kalvopäällysteistä tablettia (vastaa 150 mg tramadolihydrokloridia ja 50 mg deksketoprofeenia). Annosta voidaan suurentaa yleisesti suositeltuun annosteluun korkeintaan 3 kalvopäällysteiseen tablettiin vuorokaudessa ainoastaan silloin, kun potilaalla on varmistettu hyvä

valmistusten kokonaissietokyky.

Yli 75-vuotiaista potilaista on vähän tietoja ja tämän vuoksi Skudexa-valmistetta on käytettävä tälle potilasryhmälle varoen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta:

Lievää tai keskivaikeaa maksan toimintahäiriötä sairastavien potilaiden on aloitettava hoito pienemmällä annosmäärällä (kokonaisvuorokausiannos 2 Skudexa-kalvopäällysteistä tablettia) ja heitä on seurattava tarkoin.

Vaikeaa maksan toimintahäiriötä sairastavien potilaiden ei pidä käyttää Skudexa-valmistetta (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta:

Jos potilaan munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min), kokonaisvuorokausiannos on hoitoa aloitettaessa pienennettävä 2 Skudexa-kalvopäällysteiseen tablettiin (ks. kohta 4.4).

Skudexa-valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma ≤ 59 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Skudexa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Siksi Skudexa-valmistetta ei pidä antaa lapsille tai nuorille.

Antotapa

Suun kautta.

Skudexa-tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. lasillinen vettä) kanssa. Lääkkeen ottaminen aterian yhteydessä hidastaa lääkkeen imeytymisnopeutta (ks. kohta 5.2). Jos lääkkeen halutaan vaikuttavan nopeammin, tabletti voidaan ottaa vähintään 30 minuuttia ennen ateriaa.

4.3. Vasta-aiheet

Yksinään käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut vasta-aiheet on otettava huomioon.

Deksketoprofeenia ei saa antaa, jos:

- potilas on yliherkkä deksketoprofeenille, jollekin toiselle tulehduskipulääkkeelle (NSAID) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- samalla tavalla vaikuttavat aineet (kuten asetyylisalisyylihappo tai muut tulehduskipulääkkeet) aiheuttavat potilaalle astmakohtauksen, bronkospasmin, äkillisen riniitin, nenäpolyppejä, nokkosihottumaa tai angioneuroottisen edeeman
- potilaalla on todettu valoallergia tai ilmennyt fototoksisia reaktiota ketoprofeeni- tai fibraattihoidon aikana
- potilaalla on aktiivinen peptinen haava tai maha-suolikanavan verenvuoto tai on aiemmin ollut verenvuotoa maha-suolikanavassa, haavauma tai puhkeama
- potilaalla on aiemmin todettu tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvä maha-suolikanavan verenvuoto tai puhkeama
- potilaalla on krooninen dyspepsia
- potilaalla on jokin muu aktiivinen verenvuoto tai verenvuotohäiriö
- potilaalla on Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus
- potilaalla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma ≤ 59 ml/min)
- potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C)

- potilaalla on verenvuototaipumus tai muu veren hyytymishäiriö
- potilaalla on vaikea nestevajaustila (oksentelun, ripulin tai riittämättömän nesteensaannin vuoksi).

Tramadolia ei saa antaa:

- jos potilas on yliherkkä tramadolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- kun kyseessä on alkoholin, unilääkkeen, kipulääkkeen, opioidin tai psykotrooppisten lääkevalmisteiden aiheuttama akuutti intoksikaatio
- potilaille, jotka käyttävät monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä tai jotka ovat käyttäneet niitä viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana (ks. kohta 4.5)
- potilaille, joilla on epilepsia, joka ei ole läkehoidolla riittävässä hoitotasapainossa (ks. kohta 4.4)
- potilaille, joilla on vaikea hengityslama.

Skudexa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yksinään käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet on otettava huomioon.

Deksketoprofeeni

Käytettävä varoen, jos potilaalla on tai on ollut allergioita.

Deksketoprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden, kuten selektiivisten syklo-oksigenaasi 2:n estäjien, kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä oireiden hallintaan- pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.2 ja gastrointestinaaliset ja kardiovaskulaariset riskit jäljempänä).

Gastrointestinaalinen turvallisuus

Jopa kuolemaan johtavia maha-suolikanavan verenvuotoja, haavaumia ja puhkeamia on raportoitu kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä hoidon kaikissa vaiheissa. Näitä on ilmennyt riippumatta siitä, onko lääkkeiden käyttäjällä ollut näitä haittoja enteileviä oireita tai aiemmin vakavia tapahtumia maha-suolikanavassa. Hoito on keskeytettävä, jos deksketoprofeenia saavalla potilaalla ilmenee maha-suolikanavan verenvuotoa tai haavaumia.

Maha-suolikanavan verenvuodon, haavaumien tai puhkeaman riski on suurempi mitä isompia tulehduskipulääkeannoksia käytetään ja potilailla, joilla on aiemmin ollut haavauma, etenkin, jos siihen on liittynyt verenvuotoa tai puhkeama (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla.

Kuten kaikkien tulehduskipulääkkeiden kohdalla, jos potilaalla on ollut ruokatorvitulehdus, mahan limakalvon tulehdus- ja/tai peptinen haava, näiden täydellinen paraneminen on varmistettava ennen deksketoprofeenihoidon aloittamista. Potilaita, joilla on maha-suolikanavan oireita tai on ollut maha-suolikanavan sairaus, on tarkkailtava ruuansulatushäiriöiden, erityisesti maha-suolikanavan verenvuodon, varalta.

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut maha-suolikanavan sairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti), koska heidän tilansa saattaa pahentua (ks. kohta 4.8).

Potilaille, jotka tarvitsevat lisäksi pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa tai jotakin toista lääkettä, joka todennäköisesti lisää gastrointestinaalista riskiä, on harkittava samanaikaista suojaavien lääkkeiden (kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien) käyttöä (ks. jäljempänä ja kohta 4.5).

Potilaiden ja etenkin iäkkäiden potilaiden on ilmoitettava kaikista epätavallisista vatsaan liittyvistä oireista (varsinkin maha-suolikanavan verenvuodosta) erityisesti hoidon alkuvaiheessa, jos heillä on aiemmin ilmennyt mahasuolikanavan haittoja.

On noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkettä, joka saattaa lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä. Tällaisia lääkkeitä ovat muun muassa suun kautta otettavat kortikosteroidit, veren hyytymistä ehkäisevät lääkkeet, kuten varfariini, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät tai verihutaleiden aggregaation estäjät, kuten asetyylisalisyylihappo (ks. kohta 4.5).

Munuaisiin liittyvä turvallisuus

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa tällaisilla potilailla johtaa munuaisten toiminnan heikentymiseen, nesteretentioon ja turvotukseen. On myös noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää diureetteja tai jos potilaalle saattaa kehittyä hypovolemia, koska nefrotoksisuuden riski on suurentunut.

Hoidon aikana on huolehdittava riittävästä nesteestä saannista elimistön kuivumisen ja siihen mahdollisesti liittyvän suurentuneen munuaistoksisuuden ehkäisemiseksi.

Kuten kaikki tulehduskipulääkkeet, tämä lääkevalmiste voi suurentaa plasman ureatypen ja kreatiniinin pitoisuuksia. Muiden prostaglandiinisynteesin estäjien tavoin siihen saattaa liittyä munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka voivat johtaa glomerulonefriittiin, interstitiaalifriittiin, munuaisten papillanekroosiin, nefroottiseen oireyhtymään ja munuaisten äkilliseen vajaatoimintaan.

Maksaan liittyvä turvallisuus

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin tämä lääkevalmiste saattaa lyhytaikaisesti hieman suurentaa joitakin maksa-arvoja ja lisäksi huomattavasti suurentaa aspartaattiaminotransferaasiarvoja (ASAT) (käytetään myös nimitystä seerumin glutamaattioksalosetaatti-transaminaasi, SGOT) ja alaniiniaminotransferaasiarvoja (ALAT) (käytetään myös nimitystä seerumin glutamaattipyruvaattitransaminaasi, SGPT). Hoito täytyy keskeyttää, jos nämä arvot oleellisesti suurenevat.

Kardiovaskulaarinen ja serebrovaskulaarinen turvallisuus

Potilaita, joilla on ollut kohonnut verenpaine ja/tai lievä tai keskivaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti, sillä tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on raportoitu nesteretentiota ja turvotusta. On noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on ollut sydänsairaus ja etenkin jos potilaalla on ollut aiemmin sydämen vajaatoimintajaksoja, sillä tällaisella potilaalla sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski suurenee.

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisessa hoidossa) saattaa liittyä hieman kohonnut valtimojen tromboottisten tapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tämän riskin poissulkemiseksi deksketoprofeenin kohdalla ei ole riittävästi tietoja.

Deksketoprofeenia saa antaa vain huolellisen harkinnan jälkeen, jos potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, varmistettu iskeeminen sydänsairaus, perifeerinen valtimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus. Huolellista harkintaa tarvitaan myös ennen pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (kuten hypertensio, hyperlipidemia, diabetes mellitus tai tupakointi).

Kaikki ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet voivat estää verihituleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa estämällä prostaglandiinisynteesiä. Siksi deksketoprofeenin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat muuta hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa, kuten varfariinia tai muita kumariineja tai hepariineja (ks. kohta 4.5).

Ihoreaktiot

Tulehduskipulääkkeiden yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvinaisina haittavaikutuksina vakavia ihoreaktioita, kuten kesivää ihotulehdusta, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joista osa on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8). Tällaisten reaktioiden kehittymisen riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa ja suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Deksketoprofeenihoito on keskeytettävä heti, jos ilmaantuu ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleisempiä, etenkin – ruoansulatuskanavan verenvuoto ja puhkeamat, jotka saattavat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2). Tällaisten potilaiden on aloitettava hoito pienimmällä mahdollisella annoksella.

Iäkkäillä potilailla munuaisten, sydämen ja verisuonten tai maksan toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää (ks. kohta 4.2).

Muut tiedot:

Erityistä varovaisuutta on noudatettava,

- jos potilaalla on synnynnäinen porfyriiniaineenvaihdunnan häiriö (esim. akuutti jaksoittainen porfyria)
- jos potilaalla on nestehukka
- heti suuren leikkauksen jälkeen.

Hyvin harvoin on todettu vakavia äkillisiä yliherkkyysoireita (esim. anafylaktinen sokki). Hoito täytyy keskeyttää, kun havaitaan ensimmäiset merkit vakavasta yliherkkyysoireista deksketoprofeenin ottamisen jälkeen. Erikoistuneiden terveydenhuollon ammattilaisten täytyy aloittaa tarvittavat lääketieteelliset toimenpiteet oireiden mukaan.

Astmapotilailla, joilla on myös krooninen nuha, krooninen sivuontelotulehdus ja/tai nenäpolypoosi, on muuta väestöä suurempi riski allergian kehittymiseen asetyylisalisylihapolle ja/tai tulehduskipulääkkeille. Tämän lääkevalmisteen antaminen voi aiheuttaa astmakohtauksia tai bronkospasmin, etenkin potilailla, jotka ovat allergisia asetyylisalisylihapolle tai tulehduskipulääkkeille (ks. kohta 4.3).

Vakavat ihon ja pehmytkudosten infektiioon liittyvät komplikaatiot voivat poikkeuksellisesti olla lähtöisin -vesirokosta. Tulehduskipulääkkeiden osallisuutta näiden infektioiden pahenemiseen ei ole toistaiseksi pystytty sulkemaan pois. Siksi on hyvä välttää deksketoprofeenin käyttöä, jos potilaalla on vesirokko.

Deksketoprofeenia on annettava varoen, jos potilaalla on hematopoeettinen sairaus, yleistynyt punahukka tai sekamuotoinen sidekudossairaus.

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin deksketoprofeeni voi peittää infektioitaudin oireet.

Pediatriiset potilaat

Skudexa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Skudexa-valmistetta ei pidä antaa lapsille tai nuorille.

Tramadoli

Tramadolia on käytettävä erityisen varoen addiktiopotilaille tai potilaille, joilla on pään vamma tai jotka ovat sokissa tai joiden tajunnan taso on alentunut tuntemattomasta syystä tai joilla on häiriö hengityskeskuksesta tai sen toiminnassa tai joiden kallonsisäinen paine on kohonnut.

Valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on hengityslama tai jotka saavat samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5), tai jos suositusannos ylitetään selvästi (ks. kohta 4.9), koska näissä tilanteissa hengityslaman mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Kouristuksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet tramadolia suositellulla annoksella. Riski saattaa kohota, kun tramadoliannokset ylittävät suositellun vuorokausiannoksen ylärajan (400 mg).

Lisäksi tramadoli saattaa suurentaa kohtausriskiä, jos potilas käyttää muita kohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Epilepsiapotilaita tai kouristuskohtauksille alttiita potilaita tulee hoitaa tramadolilla ainoastaan pakottavissa tapauksissa.

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla tramadolihoidon tulee olla lyhytkestoista ja sen on tapahduttava tarkassa lääkärin valvonnassa. Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoidoa, annoksen pienentäminen asteittain on suositeltavaa vieroitusoireiden ehkäisemiseksi.

Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:

Skudexa-valmisteen samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman tai kuoleman. Näiden riskien vuoksi tällaisia sedatiivisia lääkkeitä ei pidä määrätä samanaikaisesti muille kuin sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos Skudexa-valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon on oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt.

Potilaita on seurattava tarkoin hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suotavaa, että potilaille ja heidän huoltajilleen kerrotaan tällaisista oireista (ks. kohta 4.5).

CYP2D6-metabolia

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. Jos potilas on kuitenkin ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien oireiden kehittymisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla.

Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vaikeissa tapauksissa potilas voi oirehtia verenkierron tai hengityksen lamaantumista mikä voi uhata henkeä ja erittäin harvoin johtaa kuolemaan. Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu alla:

| Populaatio | Esiintyvyys % |
|-----------------------------|---------------|
| Afrikkalaiset/etiopialaiset | 29 % |
| Afroamerikkalaiset | 3,4–6,5 % |
| Aasialaiset | 1,2–2 % |
| Valkoihoiset | 3,6–6,5 % |
| Kreikkalaiset | 6,0 % |
| Unkarilaiset | 1,9 % |
| Pohjoiseurooppalaiset | 1–2 % |

Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla

Julkaistussa kirjallisuudessa on raportoitu, että obstruktiivisen uniapnean takia tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen lapsille annettu tramadoli on aiheuttanut harvinaisia mutta henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa tramadoliala lapsille leikkauksen jälkeiseen kivunlievitykseen, ja heitä on seurattava tarkoin opioidimyrkytyksen oireiden, kuten hengitysvajauksen, varalta.

Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt

Tramadolin käyttöä ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta saattaa olla heikentynyt esimerkiksi neuromuskulaaristen häiriöiden, vaikeiden sydän- tai hengityselinsairauksien, ylähengitystie- tai keuhkoinfektioiden, monivammojen tai laajojen kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. Nämä tekijät saattavat pahentaa opioidimyrkytyksen oireita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole tehty klinisiä tutkimuksia, joissa arvioidaan lääkkeiden yhteisvaikutusten mahdollista vaikutusta Skudexa-valmisteen turvallisuusprofiiliin. Yksinään käytettävälle deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut yhteisvaikutukset on kuitenkin otettava huomioon.

Deksketoprofeeni

Seuraavat yhteisvaikutukset koskevat ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä yleisesti:

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Muut tulehduskipulääkkeet (syklo-oksigenaasi 2:n selektiiviset estäjät mukaan lukien), myös suuret salisylaattianokset (≥ 3 g vuorokaudessa): synergistisen vaikutuksen vuoksi useiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa maha-suolikanavan haavaumien ja verenvuodon riskiä.
- Antikoagulantit: Tulehduskipulääkkeet saattavat tehostaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutuksia, koska deksketoprofeeni sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin ja verihiutaleiden toiminta estyy ja mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvot vahingoittuvat. Huolellinen kliininen valvonta ja laboratorioarvojen seuranta ovat tarpeen, jos yhdistelmän käyttöä ei voida välttää.
- Hepariinit: suurentunut verenvuotoriski (verihiutaleiden toiminnan estymisen ja mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvojen vahingoittumisen vuoksi). Huolellinen kliininen valvonta ja laboratorioarvojen seuranta ovat tarpeen, jos yhdistelmän käyttöä ei voida välttää.
- Kortikosteroidit: maha-suolikanavan haavaumien tai verenvuodon riski on suurentunut.
- Litium (kuvattu useiden tulehduskipulääkkeiden yhteydessä): Tulehduskipulääkkeet suurentavat veren litiumpitoisuutta, joka saattaa saavuttaa toksisen arvon (vähentynyt litiumin eritysmunuaisten kautta). Siksi tämä muuttuja edellyttää seuranta deksketoprofeenihoitoa aloitettaessa, muutettaessa ja lopetettaessa.
- Suurina annoksina käytetty metotreksaatti, kun annokset ovat vähintään 15 mg viikossa: metotreksaatin lisääntynyt hematologinen toksisuus, kun sen munuaispuhdistuma yleisesti pienenee anti-inflammatoristen aineiden vaikutuksesta.
- Hydantoinit (fenytoiini mukaan lukien) ja sulfonamidit: näiden lääkeaineiden toksiset vaikutukset saattavat lisääntyä.

Varotoimia edellyttävät yhdistelmät:

- Diureetit, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, antibakteeriset aminoglykosidit ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat: deksketoprofeeni saattaa heikentää diureettien ja verenpainelääkkeiden vaikutusta. Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on nestehukkaa, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), syklo-oksigenaasia estävien lääkeaineiden anto yhdessä ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai antibakteeristen aminoglykosidien kanssa saattaa edelleen heikentää munuaisten toimintaa ja se on tavallisesti palautuvaa. Jos deksketoprofeenia ja diureettia määrätään yhdessä, on olennaista varmistaa potilaan riittävä nesteytyminen ja seurata munuaisten toimintaa hoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti sen jälkeen. Deksketoprofeenin ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen anto voi johtaa hyperkalemiaan. Veren kaliumpitoisuuksien seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4).
- Pieninä annoksina käytetty metotreksaatti, kun annokset ovat alle 15 mg viikossa: metotreksaatin lisääntynyt hematologinen toksisuus, kun sen munuaispuhdistuma pienenee anti-inflammatoristen aineiden vaikutuksesta yleisesti. Verenkuvaa seurataan viikoittain yhdistelmähoito ensimmäisten viikkojen aikana. Valvontaa tehostetaan, jos munuaisten toiminta vähänkin heikentyy ja iäkkäillä potilailla
- Pentoksifylliini: suurentunut verenvuotoriski. Kliinistä seuranta lisätään ja vuotoaika tarkistetaan useammin.
- Tsidovudiini: retikulosyytteihin kohdistuvan vaikutuksen seurauksena lisääntyneen punasolutoxisuuden riski, jolloin yhden viikon kuluttua tulehduskipulääkehoidon aloittamisesta ilmenee vaikea anemia. Täydellinen verenkuva ja retikulosyyttien määrä tarkistetaan 1–2 viikon kuluttua tulehduskipulääkehoidon aloittamisesta.
- Sulfonyyliureat: tulehduskipulääkkeet voivat lisätä sulfonyyliureoiden hypoglykemistä vaikutusta syrjäyttämällä ne plasman proteiinien sitoutumispaikoista.

Huomioon ottamista vaativat yhdistelmät:

- Beetasalpaajat: tulehduskipulääkehoito saattaa heikentää beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta estämällä prostaglandiinisynteesiä.
- Syklosporiini ja takrolimuusi: tulehduskipulääkkeet saattavat lisätä nefrotoksisuutta munuaisten prostaglandiinivälitteisten vaikutusten kautta. Munuaisten toimintaa on mitattava yhdistelmähoito aikana.
- Trombolyytit: suurentunut verenvuotoriski.

- Verihiutaleiden aggregaation estäjät ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t): suurentunut maha-suolikanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).
- Probenesidi: deksketoprofeenin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua; tämä yhteisvaikutus voi johtua estomekanismista munuaisten tubulaarisen erityksen ja glukuronidikonjugaation kohdissa ja se edellyttää deksketoprofeeniannoksen säätämistä.
- Sydänglykosidit: tulehduskipulääkkeet saattavat suurentaa plasman glykosidipitoisuutta.
- Mifepristoni: tulehduskipulääkkeitä saa käyttää vasta 8–12 vuorokauden kuluttua mifepristonin antamisesta, koska on olemassa teoreettinen riski, että prostaglandiinisyntetaasin estäjät saattavat muuttaa mifepristonin tehoa.
Vähäinen näyttö viittaa siihen, että tulehduskipulääkkeiden antaminen samana päivänä prostaglandiinin kanssa ei häiritse mifepristonin tai prostaglandiinin vaikutuksia kohdunkaulan kypsyymiseen tai kohdun supistumiskykyyn eikä heikennä lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen kliinistä tehoa.
- Kinoloniantibiootit: eläinkokeista saadut tiedot osoittavat, että suuret kinoloniannokset yhdessä tulehduskipulääkkeiden kanssa voivat suurentaa kouristusriskiä.
- Tenofoviiri: samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeen kanssa voi suurentaa plasman ureatypen ja kreatiniinin pitoisuuksia, munuaisten toimintaa on seurattava, jotta voidaan hallita lääkkeiden mahdollista synergististä vaikutusta munuaisten toimintaan.
- Deferasiroksi: samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi suurentaa gastrointestinaalisen toksisuuden riskiä. Deferasiroksin käyttö yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa edellyttää huolellista kliinistä seurantaa.
- Pemetreksedi: samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa vähentää pemetreksedin eliminaatiota, joten varovaisuutta on noudatettava käytettäessä suuria tulehduskipulääkeannoksia. Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45–79 ml/min), on vältettävä tulehduskipulääkeannosten antamista samanaikaisesti pemetreksedin kanssa 2 päivän ajan ennen pemetreksedin antoa ja 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen.

Tramadoli

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Tramadoliala ei pidä käyttää yhdessä monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa (ks. kohta 4.3). Henkeä uhkaavia keskushermoston, hengitys- sekä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan liittyviä yhteisvaikutuksia on todettu potilailla, jotka ovat saaneet MAO:n estäjiä 14 päivän sisällä ennen opioideihin kuuluvan petidiinin käyttöä. Samanlaisia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voida sulkea pois tramadolihoidon yhteydessä.
- Varovaisuutta on noudatettava tramadolin ja kumariinijohdosten (kuten varfariinin) yhteiskäytössä, koska joillakin potilailla on ilmoitettu kohonneita INR-arvoja, joihin on liittynyt merkittävää verenvuotoa ja mustelmia.
- Tramadolin käyttö yhdessä opioidireseptorien osittaisten agonisti-antagonistien (kuten buprenorfiinin, nalbufiinin tai pentatsosiinin) kanssa ei ole suositeltavaa, sillä tällaisissa olosuhteissa puhtaan agonistin analgeettinen teho saattaa teoriassa heikentyä.

Varotoimia edellyttävät yhdistelmät:

- Tramadoli voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), trisyklisten masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden ja muiden kouristuskohtauksen kynnystä alentavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin tai tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.
- Tramadolin ja serotoninerjistien lääkkeiden samanaikainen terapeuttinen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. Serotoninerjistä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI:t), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini. Serotoniinioireyhtymä on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista: spontaani nykimäkouristus (klonus); indusoituva tai silmän nykimäkouristus, johon liittyy kiihtyneisyys ja runsas hikoilu; vapina ja hyperrefleksia; hypertonia, johon liittyy yli 38 °C:n kehon lämpötila ja indusoituva tai silmän

nykimäkouristus. Serotonenergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti. Hoito riippuu oireista ja niiden vaikeusasteesta.

- Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska näillä lääkkeillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Samanaikaisen käytön yhteydessä annoksen on oltava pieni ja hoidon lyhytaikainen (ks. kohta 4.4).

Huomioon ottamista vaativat yhdistelmät:

- Tramadolín samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden tai alkoholin kanssa saattaa voimistaa vaikutuksia keskushermostoon (ks. kohta 4.8).
- Farmakokineettisten tutkimusten tulokset ovat tähän mennessä osoittaneet, että simetidiinin (entsyymien estäjä) käyttö samanaikaisesti tramadolín kanssa tai ennen sitä ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.
- Karbamatsepiiniin (entsyymien estäjä) käyttö samanaikaisesti tramadolín kanssa tai ennen sitä saattaa heikentää tramadolín analgeettista tehoa ja lyhentää sen vaikutuksen kestoaa.
- Pienessä määrässä tutkimuksia antiemeettisen ondansetronin (5-HT₃-antagonisti) käyttö pre- tai postoperatiivisesti lisäsi tramadolín tarvetta potilailla, joilla oli postoperatiivista kipua.
- Muut tunnetusti CYP 3A4:ää estävät vaikuttavat aineet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat estää tramadolín metaboloitumista (N-demetylaatiota) ja luultavasti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboloitumista. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Skudexa-valmisteen kliinisen kehitysohjelman aikana ei ilmennyt raskaustapauksia. Skudexa-valmisteen turvallisuusprofiilia raskauden aikana ei ole varmistettu tähän kohtaan mukaan otetuissa kliinisissä tutkimuksissa. Yksinään käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut tiedot on otettava huomioon.

Deksketoprofeeni

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa vahingollisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten tiedot herättävät huolta lisääntyneestä keskenmenoriskistä, sydämen epämuodostumariskistä ja gastroskiisiriskistä, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on käytetty alkuraskauden aikana. Kardiovaskulaarisen epämuodostuman absoluuttinen riski kasvoi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan annoksen suureutuessa ja hoidon keston pidentyessä. Eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjän annon on osoitettu lisäävän alkio-alkiomenetyksiä ennen kiinnittymistä ja kiinnittymisen jälkeen ja alkio-sikiökuolleisuutta. Lisäksi erilaisten epämuodostumien, kuten kardiovaskulaaristen epämuodostumien, esiintyvyyden on raportoitu suurentuneen eläimillä, joille annettiin prostaglandiinisynteesin estäjää organogeneesin aikana. Eläinkokeissa deksketoprofeenilla ei kuitenkaan ilmennyt lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät saattavat altistaa sikiön

- sydän-keuhkotoksisuudelle (avoimen valtimotiehyen ennenaikainen sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)
- munuaisten toiminnan häiriintymiselle, joka saattaa edetä munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden niukkuuteen.

Raskauden lopulla äiti ja lapsi saattavat altistua

- vuotoajan mahdolliselle pidentymiselle, verihäviöiden aggregaatiota estävä vaikutus, joka voi tapahtua hyvin pienilläkin annoksilla
- kohdun supistusten estymiselle, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitkittymiseen.

Tramadoli

Tramadolilla tehdyt eläinkokeet osoittivat, että hyvin suuret annokset vaikuttavat elinten

kehittymiseen, luutumiseen ja neonataalikuolleisuuteen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei todettu. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolín turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi näyttöä. Tramadoli ennen synnytystä tai synnytyksen aikana annettuna ei vaikuta kohdun supistuskyykyyn. Vastasyntyneillä se saattaa aiheuttaa hengitystiheyden muutoksia, jotka eivät tavallisesti ole kliinisesti merkityksellisiä. Pitkäaikainen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle lapselle.

Edellä kuvatun perusteella Skudexa-valmiste on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Skudexa-valmisteen erittymistä ihmisen rintamaitoon ei ole selvitetty kontrolloiduissa tutkimuksissa. Yksinään käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut tiedot on otettava huomioon.

Deksketoprofeeni

Ei tiedetä, erittykö deksketoprofeeni ihmisen rintamaitoon.

Tramadoli

Tramadolia ja sen metaboliitteja on todettu pieninä määrinä ihmisen rintamaidossa.

Noiin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy rintamaitoon. Heti synnytyksen jälkeen äidin päivittäisen annoksen ollessa enintään 400 mg tämä vastaa sitä, että rintaruokituksen lapsen saama keskimääräinen tramadolimäärä on 3 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Siksi tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana tai vaihtoehtoisesti imetys on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi. Kerta-annos tramadolia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

Edellä kuvatun perusteella Skudexa-valmiste on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin deksketoprofeenin käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos naisella on vaikeuksia tulla raskaaksi tai hedelmättömyyden syitä tutkitaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kiinteäannoksen yhdistelmän vaikutukset ovat samat kuin Skudexa-valmisteen yksittäisillä aineosilla.

Deksketoprofeeni

Deksketoprofeenilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mikä johtuu mahdollisesta huimauksesta tai uneliaisuudesta.

Tramadoli

Tramadoli saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta ja voi siten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettynä.

Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä muiden psykotrooppisten aineiden ja alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu Skudexa-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja joilla katsotaan olevan ainakin mahdollinen yhteys Skudexa-valmisteseen, sekä deksketoprofeenin ja tramadolín suun kautta otettavien lääkemuotojen valmisteyhteenvedoissa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset: $\geq 1/10$

Yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

| MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä | Haittavaikutus | Esiintymistiheys | | |
|--|---|-------------------|-----------------------|---------------|
| | | Skudexa | Deksketo- profeeni | Tramadoli |
| Veri ja imukudos | Trombosytoosi | Melko harvinainen | | |
| | Neutropenia | | Hyvin harvinainen | |
| | Trombosytopenia | | Hyvin harvinainen | |
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyys (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioedeema) | | Hyvin harvinainen | Harvinainen |
| | Anafylaktinen reaktio, mukaan lukien anafylaktinen sokki | | Hyvin harvinainen | Harvinainen |
| | Kurkunpään turvotus | Melko harvinainen | Harvinainen | - |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Ruokahaluun liittyvä häiriö | | | Harvinainen |
| | Ruokahaluttomuus | | Harvinainen | |
| | Hypoglykemia | | | Tuntematon |
| | Hypokalemia | Melko harvinainen | | |
| Psyykkiset häiriöt | Ahdistuneisuus | | Melko harvinainen | Harvinainen |
| | Kognitiivinen häiriö | | | Harvinainen |
| | Sekavuustila | | | Harvinainen |
| | Riippuvuus | | | Harvinainen |
| | Hallusinaatiot | | | Harvinainen |
| | Unettomuus | | Melko harvinainen | |
| | Mielialan vaihtelu | | | Harvinainen |
| | Painajaiset | | | Harvinainen |
| | Psykoottinen häiriö | Melko harvinainen | | |
| Unihäiriöt | | | Harvinainen | |
| Hermosto | Koordinaation poikkeavuus | | | Harvinainen |
| | Heitehuimaus | Yleinen | Melko harvinainen | Hyvin yleinen |
| | Epilepsia | | | Harvinainen |
| | Päänsärky | Melko harvinainen | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Tahattomat lihaskouristukset | | | Harvinainen |
| | Parestesia | | Harvinainen | Harvinainen |
| | Tuntohäiriö | | | Harvinainen |
| | Uneliaisuus | Melko harvinainen | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Puhehäiriö | | | Tuntematon |
| | Pyörtyminen | | Harvinainen | Harvinainen |
| | Vapina | | | Harvinainen |
| Silmät | Näön hämärtyminen | | Hyvin harvinainen | Harvinainen |

| | | | | |
|---|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Mydriaasi | | | Tuntematon |
| | Mioosi | | | Harvinainen |
| | Periorbitaalinen turvotus | Melko harvinainen | | |
| Kuulo ja tasapainoelin | Tinnitus | | Hyvin harvinainen | |
| | Huimaus | Melko harvinainen | Melko harvinainen | |
| Sydän | Bradykardia | | | Harvinainen |
| | Sydämentykytys | | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Takykardia | Melko harvinainen | Hyvin harvinainen | Melko harvinainen |
| Verisuonisto | Verenkiertokollapsi | | | Melko harvinainen |
| | Punoitus | | Melko harvinainen | |
| | Hypertensiivinen kriisi | Melko harvinainen | | |
| | Hypotensio | Melko harvinainen | Hyvin harvinainen | |
| | Ortostaattinen hypotensio | | | Melko harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Bradypnea | | Harvinainen | |
| | Bronkospasmi | | Hyvin harvinainen | |
| | Hengenahdistus | | Hyvin harvinainen | Harvinainen |
| | Hengityslama | | | Melko harvinaiset |
| Ruoansulatus-elimistö | Vatsavaivat | | | Melko harvinainen |
| | Vatsan pingottuneisuus | Melko harvinainen | | Melko harvinainen |
| | Vatsakipu | | Yleinen | |
| | Ummetus | Melko harvinainen | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Ripuli | | Yleinen | Melko harvinainen |
| | Suun kuivuminen | | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Dyspepsia | Melko harvinainen | Yleinen | |
| | Ilmavaivat | | Melko harvinainen | |
| | Mahan limakalvon tulehdus | | Melko harvinainen | |
| | Maha-suolikanavan ärsytys | | Melko harvinainen | |
| | Pahoinvointi | Yleinen | Yleinen | Hyvin yleinen |
| | Haimatulehdus | | Hyvin harvinainen | |
| | Peptisen haavan verenvuoto | | Harvinainen | |
| | Peptisen haavan puhkeaminen | | Harvinainen | |
| Peptinen haava | | Harvinainen | | |

| | | | | |
|---|--|-------------------|-------------------|---------------------|
| | Yökkäily | | | Melko harvinainen |
| | Oksentelu | Yleinen | Yleinen | Yleinen |
| Maksa ja sappi | Maksatulehdus | | Harvinainen | |
| | Maksasoluvaurio | | Harvinainen | |
| | Maksaentsyymiarvojen suureneminen, kuten poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset ja kohonnut gammaglutamyyli transferaasi-arvo | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudos | Akne | | Harvinainen | |
| | Kasvojen turvotus | Melko harvinainen | Hyvin harvinainen | |
| | Liikahikoilu | Melko harvinainen | Harvinainen | Yleinen |
| | Valoherkkyysreaktio | | Hyvin harvinainen | |
| | Kutina | | Hyvin harvinainen | Melko harvinainen |
| | Ihottuma | | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Stevens-Johnsonin oireyhtymä | | Hyvin harvinainen | |
| | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä) | | Hyvin harvinainen | |
| | Nokkosihottuma | Melko harvinainen | Harvinainen | Melko harvinainen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Selkäkipu | | Harvinainen | |
| | Lihashyökkäys | | | Harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | Dysuria | | | Harvinainen |
| | Verivirtsaisuus | Melko harvinainen | | |
| | Virtsaamishäiriö | | | Harvinainen |
| | Nefriitti | | Hyvin harvinainen | |
| | Nefroottinen oireyhtymä | | Hyvin harvinainen | |
| | Polyuria | | Harvinainen | |
| | Munuaisten äkillinen vajaatoiminta | | Harvinainen | |
| | Virtsaumpi | | | Harvinainen |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Kuukautishäiriöt | | Harvinainen | |
| | Eturauhasvaivat | | Harvinainen | |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | Heikkous | Melko harvinainen | Melko harvinainen | |
| | Vilunväristykset | Melko harvinainen | Melko harvinainen | |
| | Epämiellyttävä olo | Melko harvinainen | | |
| | Epänormaali olo | Melko harvinainen | | |
| | Lääkehoidon lopettamisoireet (kihtyneisyys, ahdistuneisuus, | | | Harvinainen / hyvin |

| | | | | |
|--------------------|---|-------------------|-------------------|-------------|
| | hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet: harvinainen; paniikkikohtaukset, voimakas ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto- oireet (sekavuus, harhaluulot, itsensä ja/tai ympäristön epätodelliseksi kokeminen, vainoharhaisuus) | | | harvinainen |
| | Väsytys | | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Huonovointisuus | | Melko harvinainen | |
| | Perifeerinen turvotus | | Harvinainen | |
| | Kipu | | Melko harvinainen | |
| Tutkimukset | Kohonnut verenpaine | Melko harvinainen | Harvinainen | Harvinainen |
| | Kohonnut veren alkalisin fosfataasin pitoisuus | Melko harvinainen | | |
| | Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi-pitoisuus | Melko harvinainen | | |

Deksketoprofeeni-tramadoli

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin todettuja haittavaikutuksia olivat oksentelu (2,9 %:lla potilaista), pahoinvointi (2,7 %:lla potilaista) ja huimaus (1,1 %:lla potilaista).

Deksketoprofeeni

Maha-suolikanava: Yleisimmin todetut haittatapahtumat liittyvät maha-suolikanavaan. Peptisiä haavoja, puhkeamia tai maha-suolikanavan verenvuotoa saattaa ilmetä ja ne voivat joskus johtaa kuolemaan etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Lääkkeen käytön jälkeen on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, dyspepsiaa, vatsakipua, meleenaa, verioksentelua, haavaista suutulehdusta ja paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Mahatulehdusta on todettu harvemmin. Tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

Kuten muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä: aseptinen meningiitti, jota saattaa pääasiallisesti ilmetä potilailla, joilla on yleistynyt punahukka tai sekamuotoinen sidekudostauti; hematologiset reaktiot (purppura, aplastinen ja hemolyyttinen anemia, harvoin agranulosytoosi ja luuytimen hypoplasia).

Bulloosiset reaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen).

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisessa hoidossa) saattaa liittyä hieman kohonnut valtimojen tromboottisten tapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

Tramadoli

Tramadolin aiheuttamia yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja huimaus, joita molempia ilmenee yli 10 %:lla potilaista.

Hengityslamaa saattaa ilmetä, jos suositusannokset ylitetään huomattavasti tai samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Astman pahenemista on raportoitu, vaikkakaan syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa.

Epileptiformisia kouristuksia on ilmennyt lähinnä suurten tramadoliannosten antamisen jälkeen tai kun potilas on käyttänyt samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat alentaa kouristuskohtauskynnystä tai itsessään aiheuttaa serebraalisia kouristuksia (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5).

Opiatvieroituksen aikana ilmeneviä oireita muistuttavia seuraavia vieroitusoireita saattaa ilmetä: kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet.

Muita hyvin harvinaisia tramadoliin liittyviä vieroitusoireita voivat olla paniikkikohtaukset, voimakas ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto-oireet (sekavuus, harhaluulot, itsensä ja/tai ympäristön epätodelliseksi kokeminen, vainoharhaisuus).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia. Yksittäisinä lääkeaineina käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut tiedot on otettava huomioon.

Oireet

Deksketoprofeeni

Deksketoprofeenin yliannostuksen jälkeen esiintyviä oireita ei tunneta.

Deksketoprofeenia sisältävät lääkevalmisteet ovat aiheuttaneet maha-suolihäiriöitä (oksentelua, ruokahaluttomuutta ja vatsakipua) ja neurologisia häiriöitä (uneliaisuutta, huimausta ja ajan ja paikan tajun hämärtymistä).

Tramadoli

Tramadolin yliannostuksen oireet ovat periaatteessa samankaltaisia kuin kaikkien muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengityslama (jopa hengityspysähdys).

Hoito

Deksketoprofeeni

Jos lääkettä on otettu vahingossa tai liian paljon, oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi potilaan kliinisen tilan mukaan.

Aikuiselle tai lapselle, joka on saanut yli 5 mg/kg:n annoksen, on annettava lääkehiiltä tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Deksketoprofeeni voidaan poistaa dialyysillä.

Tramadoli

Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraation vaara), ja hengitystä ja verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Hengityslamaa voidaan hoitaa naloksonilla. Eläinkokeissa naloksonilla ei ole ollut vaikutusta kouristuksiin, joten kouristustapauksessa potilaalle annetaan diatsepaamia laskimoon.

Maha-suolikanavan dekontaminaatiota lääkehiilellä suositellaan kahden tunnin sisällä suun kautta

otetun tramadolin aiheuttamasta myrkytyksestä.

Tramadolia voidaan poistaa dialyysillä, mutta hemodialyysi ja hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähän. Näin ollen tramadolin aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltratio eivät yksinään riitä detoksifikaatiohoidoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidien ja ei-opioidianalgeettien yhdistelmä

ATC-koodi: N02AJ14

Vaikutusmekanismi

Deksketoprofeeni on S-(+)-2-(3-bentsoyylifenyyl) propionihapon trometamiinisuolo, analgeettinen, anti-inflammatorinen ja antipyreettinen lääke, joka kuuluu tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ryhmään (M01AE).

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismi liittyy prostaglandiinisynteesin vähenemiseen syklo-oksigenaasireitin inhibition kautta. Erityisesti inhibitio kohdistuu arakidonihapon muuttumiseen syklisiksi endoperoksideiksi PGG₂ ja PGH₂, jotka tuottavat prostaglandiineja PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} ja PGD₂ sekä prostasykliiniä PGI₂ ja tromboksaaneja (TxA₂ ja TxB₂). Prostaglandiinien synteesin inhibitio saattaa myös vaikuttaa muihin tulehdusvälikäytännäisiin, kuten kiiniineihin, mikä saa aikaan suoran vaikutuksen lisäksi epäsuoran vaikutuksen.

Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet deksketoprofeenin olevan COX-1- ja COX-2-entsyymien toiminnan estäjä.

Tramadolihydrokloridi on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen μ-, δ- ja κ-opioidireseptorien osittainen agonisti, jolla on suurempi affiniteetti μ-reseptoreja kohtaan. Opioidiaktiivisuus johtuu sekä alkuperäisyhdisteen sitoutumisesta pienellä affiniteetillä että O-demetyloituneen metaboliitin M1 sitoutumisesta suurella affiniteetillä μ-opioidireseptoreihin. Eläinmalleissa M1 on jopa kuusi kertaa voimakkaampi analgesian aikaansaamisessa ja 200 kertaa voimakkaampi μ-opioidisitoutumisessa kuin tramadoli. Useissa eläinkokeissa opiaattiantagonisti naloksoni antagonisoi tramadolilla aikaansaattua analgesiaa vain osittain. Sekä tramadolin että M1-metaboliitin suhteellinen vaikutus analgesiaan ihmisillä riippuu kummankin yhdisteen pitoisuudesta plasmassa.

Joidenkin muiden opioidianalgeettien tavoin tramadolin on osoitettu estävän noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa *in vitro*. Nämä mekanismit saattavat osaltaan riippumatta vaikuttaa tramadolin analgeettiseen kokonaisprofiiliin.

Tramadolilla on yskänärsytystä hillitsevä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei suurella analgeettisella annosalueella ole hengitystoimintaa lamaavaa vaikutusta. Myös vaikutus maha-suolikanavan motiliteettiin on vähäisempi. Vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin voimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10–1/6 morfiinin voimakkuudesta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet vaikuttavien aineiden välillä synergistisen yhteisvaikutuksen, joka todettiin sekä akuutin että kroonisen tulehduksen malleissa ja joka viittaa siihen, että pienemmillä annoksilla kumpaakin vaikuttavaa ainetta on mahdollista saavuttaa tehokas analgesia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Useilla kohtalaisen tai voimakkaan nosiseptiivisen kivun (kuten hammassäryn, somaattisen kivun ja viskeraalisen kivun) malleilla tehdyt kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Skudexa-valmisteella on tehokas analgeettinen vaikutus.

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa moniannostutkimuksessa, johon osallistui 606 potilasta, joilla oli hysterektomian jälkeen kohtalaista tai voimakasta kipua ja joiden keski-ikä oli 47,6 vuotta (vaihteluväli 25–73 vuotta), arvioitiin yhdistelmän analgeettista tehoa verrattuna yksittäisiin komponentteihin käyttämällä kivun voimakkuuserojen summaa 8 tunnin aikana

(SPID₈) tutkimuslääkkeen ensimmäisen annoksen jälkeen, niin että kivun voimakkuus arvioitiin 100 mm:n VAS-asteikolla (Visual Analogue Scale). Suurempi SPID-arvo tarkoittaa parempaa kivun lievittymistä. Skudexa-hoidolla saavutettu analgeettinen vaikutus oli huomattavasti parempi kuin yksittäisillä komponenteilla, joita annettiin samalla annoksella (25 mg deksketoprofeenia) tai suuremmalla annoksella (100 mg tramadolia). Tulokset olivat seuraavat: Skudexa (241,8), deksketoprofeeni 25 mg (184,5), tramadoli 100 mg (157,3).

Ensimmäisten 8 tunnin aikana Skudexa-valmisteen ottamisen jälkeen potilaiden ilmoittamassa kivun voimakkuudessa (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 33,6) todettiin tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,0001$) ero deksketoprofeenin 25 mg:n annokseen (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 42,6) ja tramadolin 100 mg:n annokseen (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 42,9) nähden. Parempi analgesia osoitettiin myös 56 tunnin ajalle toistettujen annosten jälkeen, jotka annettiin annostuskaavion mukaisesti hoitoaiepopulaatiolle (ITT), josta oli suljettu pois potilaat, jotka eivät saaneet ensimmäisenä kerta-annoksena aktiivista hoitoa, ja Skudexa-valmisteen ja deksketoprofeenin 25 mg:n annoksen (-8,4) ja tramadolin 100 mg:n annoksen (-5,5) välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,0001$) ero.

Skudexa-hoitoa saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän lisälääkkeitä kivun lievitykseen (11,8 % Skudexa-hoitoa saaneista potilaista, 21,3 % ($p = 0,0104$) deksketoprofeenia 25 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 21,4 % ($p = 0,0097$) tramadolia 100 mg:n annoksella saaneista potilaista). Kun otetaan huomioon -lisälääkkeiden käytön vaikutus, Skudexa-valmisteen parempi analgeettinen vaikutus toistuvassa käytössä 56 tunnin aikana näkyy selvemmin ja kivun voimakkuuden VAS-pistearvossa saavutettu ero suosii Skudexa-valmistetta deksketoprofeeniin (-11,0) ja tramadoliin (-9,1) nähden tilastollisesti merkitsevästi ($p = < 0,0001$).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa moniannostutkimuksessa, johon osallistui 641 potilasta, joilla oli lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen kohtalaista tai voimakasta kipua ja joiden keski-ikä oli 61,9 vuotta (vaihteluväli 29–80 vuotta), arvioitiin yhdistelmän analgeettista tehoa verrattuna yksittäisiin komponentteihin 8 tunnin aikana tutkimuslääkkeen ensimmäisen annoksen jälkeen (SPID₈). Skudexa-hoidolla saavutettu analgeettinen vaikutus oli huomattavasti parempi kuin yksittäisillä komponenteilla, joita annettiin samalla annoksella (25 mg deksketoprofeenia) tai suuremmalla annoksella (100 mg tramadolia); Skudexa: 246,9, deksketoprofeeni 25 mg: 208,8, tramadoli 100 mg: 204,6. Ensimmäisten 8 tunnin aikana Skudexa-valmisteen ottamisen jälkeen potilaiden ilmoittamassa kivun voimakkuudessa (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 26,3) todettiin tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,0001$) ero deksketoprofeenin 25 mg:n annokseen (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 33,6) ja tramadolin 100 mg:n annokseen (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 33,7) nähden. Parempi analgesia osoitettiin myös 56 tunnin ajalle toistettujen annosten jälkeen, jotka annettiin annostuskaavion mukaisesti hoitoaiepopulaatiolle (ITT), josta oli suljettu pois potilaat, jotka eivät saaneet ensimmäisenä kerta-annoksena aktiivista hoitoa, ja Skudexa-valmisteen ja deksketoprofeenin 25 mg:n annoksen (-8,1) ja tramadolin 100 mg:n annoksen (-6,3) välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,0001$) ero.

15,5 % Skudexa-valmistetta saaneista potilaista tarvitsi hätälääkkeitä kivun lievitykseen, kun vastaava osuus deksketoprofeenia 25 mg:n annoksella saaneista oli 28,0 % ($p = 0,0017$) ja tramadolia 100 mg:n annoksella saaneista 25,2 % ($p = 0,0125$). Kun otetaan huomioon hätälääkkeiden käytön vaikutus, Skudexa-valmisteen parempi analgeettinen vaikutus toistuvassa käytössä 56 tunnin aikana näkyy selvemmin ja kivun voimakkuuden VAS-pistearvossa saavutettu tilastollinen ($p = < 0,0001$) ero suosii Skudexa-valmistetta deksketoprofeeniin (-10,4) ja tramadoliin (-8,3) nähden.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Skudexa-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa kohtalaisen tai vaikean akuutin kivun hoito (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Deksketoprofeenin ja tramadolin samanaikaisella käytöllä ei ollut vaikutuksia kummankaan komponentin farmakokineettisiin parametreihin terveillä tutkittavilla.

Normaaleilla terveillä aikuisilla deksketoprofeenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 30 minuutissa (vaihteluväli 15–60 minuuttia) ja tramadolin huippupitoisuus 1,6–2 tunnissa.

Deksketoprofeeni

Imeytyminen

Ihmisille suun kautta annetun deksketoprofeenin C_{\max} saavutetaan 30 minuutissa (vaihteluväli 15–60 minuuttia).

Kun deksketoprofeeni otetaan aterian yhteydessä, sen AUC-arvo ei muutu, mutta C_{\max} pienenee ja imeytyminen hidastuu (t_{\max} suurenee).

Jakautuminen

Deksketoprofeenin jakautumisen puoliintumisaika on 0,35 tuntia ja eliminaation puoliintumisaika on 1,65 tuntia. Muiden voimakkaasti (99 %) plasman proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden tavoin deksketoprofeenin jakautumistilavuus on keskimäärin alle 0,25 l/kg.

Farmakokineettisissä moniannostuskimiuksissa todettiin, että viimeisen annoksen jälkeen mitattu AUC-arvo ei poikkeaa yhden annoksen jälkeen mitatusta AUC-arvosta. Tämä viittaa siihen, että lääke ei akkumuloidu elimistöön.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Deksketoprofeenin antamisen jälkeen virtsassa todetaan ainoastaan S-(+)-enantiomeeriä, mikä osoittaa, että ihmisillä ei tapahdu konversiota R-(-)-enantiomeeriksi.

Deksketoprofeenin tärkein eliminaatioreitti on glukuronidikonjugaatio ja sen jälkeen erittyminen munuaisten kautta.

Tramadoli

Imeytyminen

Suun kautta annetusta tramadolista imeytyy yli 90 %. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 % riippumatta siitä, otetaanko lääke aterian yhteydessä.

Ero imeytyneen ja metaboloitumattoman vapaan tramadolin välillä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta. Suun kautta otetusta annoksesta metaboloituu ensikierrossa korkeintaan 30 %.

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). Noin 20 % tramadolista sitoutuu plasman proteiineihin.

Kun nuorille terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta kerta-annoksena 100 mg tramadolia kapseleina tai tabletteina, noin 15–45 minuutin kuluttua voitiin todeta plasmassa pitoisuudet, joiden keskimääräinen C_{\max} oli 280–208 mikrog/l ja t_{\max} oli 1,6–2 tuntia.

Jakautuminen

Tramadoli läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Hyvin pieniä määriä tramadolia (0,1 % annetusta annoksesta) ja sen O-demetyylimetaboliittia (0,02 % annetusta annoksesta) on todettu ihmisen rintamaidossa.

Biotransformaatio

Ihmisellä tramadoli metaboloituu pääasiassa N- ja O-demetylaatiolla sekä O-demetylaatiotuotteiden konjugaatiolla glukuronihapon kanssa. Ainoastaan O-demetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrät vaihtelevat huomattavasti. Toistaiseksi virtsasta on tunnistettu 11 metaboliittia. Eläinkokeiden perusteella O-demetyylitramadoli on 2–4 kertaa kanta-ainetta voimakkaampi. Sen puoliintumisaika $t_{1/2\beta}$ (kuudella terveellä vapaaehtoisella) 7,9 tuntia (vaihteluväli 5,4–9,6 tuntia) on suunnilleen sama kuin tramadolilla.

Toisen tai molempien tramadolin metaboliaan osallistuvien sytokromi P_{450} -isoentsyymien CYP 3A4 ja CYP 2D6 inhibiitio saattaa vaikuttaa tramadolien tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2\beta}$ on noin 6 tuntia antotavasta riippumatta. Yli 75-vuotiailla potilailla

eliminaation puoliintumisaikaa saattaa olla noin 1,4 kertaa pidempi.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. 90 % annetun annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta erittyy kumulatiivisesti virtsaan. Puoliintumisaika saattaa olla hieman pidempi, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Maksakirroosipotilailla todetut eliminaation puoliintumisajat olivat $13,3 \pm 4,9$ tuntia (tramadolilla) ja $18,5 \pm 9,4$ tuntia (O-demetyylitramadolilla), äärimmäisessä tapauksessa 22,3 tuntia (tramadolilla) ja 36 tuntia (O-demetyylitramadolilla). Munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 5 ml/min) sairastavilla potilailla vastaavat arvot olivat $11 \pm 3,2$ tuntia (tramadolilla) ja $16,9 \pm 3$ tuntia (O-demetyylitramadolilla), äärimmäisessä tapauksessa 19,5 tuntia (tramadolilla) ja 43,2 tuntia (O-demetyylitramadolilla).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tramadolin farmakokineettinen profiili on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Tramadolin seerumissa todetun pitoisuuden ja analgeettisen vaikutuksen suhde riippuu annoksesta, mutta suhde vaihtelee yksittäisissä tapauksissa huomattavasti. 100–300 ng/ml:n pitoisuus seerumissa on yleensä tehokas.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tramadolihydrokloridin ja deksketoprofeenin yhdistelmä

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien yhdistelmällä tehtyjen konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille.

In vitro- ja *in vivo*-kokeiden perusteella deksketoprofeenin ja tramadolín yhdistelmällä ei ollut merkittävää vaikutusta sydämeen ja verisuoniin. Yhdistelmällä todettiin olevan pienempi vaikutus kulkuun ruuansulatuskanavan läpi kuin pelkällä tramadolilla.

13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin kroonista toksisuutta rotilla, annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), oli deksketoprofeenilla 6 mg/kg vuorokaudessa ja tramadolilla 36 mg/kg vuorokaudessa (suurimmat tutkitut annokset), kun lääkkeitä annettiin sekä yksinään että yhdistelmänä (mikä vastaa NOAEL-tasoilla AUC-altistuksia, jotka olivat kerta-annosten jälkeen ihmisen altistukseen nähden 25,10-kertaisia deksketoprofeenilla ja 1,38-kertaisia tramadolilla, kun deksketoprofeenin kliininen kerta-annos oli 25 mg ja tramadolín 75 mg).

Mitään uusia toksisuuksia, jotka olisivat poikenneet aiemmin deksketoprofeenille tai tramadolille kuvatuista toksisuuksista, ei havaittu.

Deksketoprofeeni

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta, lisääntymistoksisuutta ja immunofarmakologiaa koskevien deksketoprofeenilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille. Hiirillä ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin kroonista toksisuutta, annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL) oli 3 mg/kg vuorokaudessa. Suurilla annoksilla todetut tärkeimmät haittavaikutukset olivat maha-suolikanavan eroosiot ja haavaumat, joiden kehittyminen riippui annoksesta.

Tramadoli

Hematologisissa, kliinis-kemiallisissa ja histologisissa tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin tramadolia toistuvasti suun kautta ja parenteraalisesti 6–26 viikon ajan sekä koirille suun kautta 12 kuukauden ajan, ei todettu viitteitä lääkkeeseen liittyvistä muutoksista. Keskushermostovaikutuksia, joita ilmeni ainoastaan suurilla, terapeuttisen alueen huomattavasti ylittävillä annoksilla, olivat levottomuus, lisääntynyt syljeneritys, kouristukset ja hidastunut painonnousu. Rotat sietivät ilman haittavaikutuksia oraalisia 20 mg:n annoksia ja koirat 10 mg:n annoksia painokiloa kohti, ja koirat sietivät ilman haittavaikutuksia rektaalisia 20 mg:n annoksia painokiloa kohti.

Tramadolin vähintään 50 mg/kg:n vuorokausiannokset aiheuttivat toksisia vaikutuksia emoilla ja lisäsivät vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta. Poikasten kehitys hidastui sikäli, että niillä ilmeni luutumishäiriöitä ja niiden emättimen ja silmien avautuminen viivästy. Vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen ei todettu. Naaraiden tiinehtyvyys heikkeni suuremmilla annoksilla (vähintään

50 mg/kg:n vuorokausiannoksilla). Kaneilla vähintään 125 mg/kg:n annoksilla oli toksisia vaikutuksia emoihin ja ne aiheuttivat luustoepämuodostumia poikasille.

Joistakin *in vitro* -kokeista on saatu näyttöä mutageenisista vaikutuksista. *In vivo* -tutkimuksissa tällaisia vaikutuksia ei ole todettu.

Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella tramadoli voidaan luokitella ei-mutageeniseksi aineeksi. Tramadolihydrokloridin tuumorigeenisuutta on tutkittu rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lääkkeeseen liittyvää kasvainten ilmaantuvuuden suurenemista. Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa maksasoluadenooman ilmaantuvuus suureni uroksilla (annoksesta riippuvaisella tavalla, ei-merkittävä suureneminen vähintään 15 mg/kg:n annoksella) ja keuhkokasvainten ilmaantuvuus suureni naarailla kaikissa annosryhmissä (merkittävästi, mutta annoksesta riippumattomalla tavalla).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

- Mikrokiteinen selluloosa
- Maissitärkkelys, esigelatinoitu
- Kroskarmelloosinatrium
- Natriumstearyylifumaraatti
- Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste:

- Polyvinyylialkoholi
- Titaanidioksidi
- Makrogoli/PEG 3350
- Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta, jos valmiste on PA/alumiini/PVC/alumiini- tai PVC/PVDC/alumiiniläpipakkauksessa.

24 kuukautta, jos valmiste on PVC/PE/PVDC/alumiiniläpipakkauksessa.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin, jotka on valmistettu kolmesta eri materiaalivaihtoehdosta:

PA/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus;

PVC/PE/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus;

PVC/PVDC/alumiiniläpipainopakkaus

Skudexa: Pakkauksessa on 2, 4, 10, 15, 20, 30, 50, 100 tai 500 (viisi 100 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33075

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.6.2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2019